HLA-A、HLA-DRB1等位基因多态性与中国南方活动性肺结核患者遗传易感性的相关性

廖春信[1],杨嘉慧[2],王金丽[2],杜夏琳[2],王芮宁[2],张诗梦[2],何文婷[2],温 茜[2],马 骊[2]
[1]广东省广州市胸科医院内科,广东 广州 510095;[2]南方医科大学检验与生物技术学院分子免疫学研究所,广东 广州 510515

摘要:目的 研究中国南方活动性肺结核患者的HLA-A、HLA-DRB1等位基因频率分布,并分析该地区HLA-A、HLA-DRB1高分辨分型等位基因与肺结核遗传易感性的关联。**方法** 采用聚合酶链式反应-直接测序基因分型(PCR-SBT),检测中国南方人群活动性肺结核患者(n=294)的HLA-A和HLA-DRB1高分辨等位基因多态性,并与来自HLA频率数据库[(http://www.allelefrequencies.net)]中国南方汉族人群(n=644)的HLA-A和HLA-DRB1等位基因多态性数据进行频率分布比较。**结果** 活动性肺结核(APTB)病例组中HLA-A*0101和HLA-DRB1*1454基因频率显著高于人群对照组(2.4% *vs* 0.6%,χ^2=10.788,P=0.001,P_c=0.016;7.5% *vs* 0%,χ^2=69.850,P<0.0001);而APTB病例组中HLA-DRB1*1202和HLA-DRB1*1401基因频率显著低于人群对照组(10.4% *vs* 16.1%,χ^2=9.845,P=0.002,P_c=0.044;0% *vs* 3.1%,χ^2=18.520,P<0.0001)。**结论** 在中国南方人群中,结核病的易感性与HLA-A和HLA-DRB1高分辨等位基因有一定的相关性,结果提示HLA-A*0101和HLA-DRB1*1454等可能是中国南方人群的肺结核易感基因,而HLA-DRB1*1202和HLA-DRB1*1401等可能是该地区人群结核病的保护基因。
关键词:结核病;HLA基因;基因频率;易感基因

Association between HLA-A and HLA-DRB1 allele polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in southern Chinese population

LIAO Chunxin[1], YANG Jiahui[2], WANG Jinli[2], DU Xialin[2], WANG Ruining[2], ZHANG Shimeng[2], HE Wenting[2], WEN Qian[2], MA Li[2]
[1]Department of Internal Medicine, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China; [2]Institute of Molecular Immunology, School of Laboratory Medicine and Biotechnology, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To study the relationship between HLA allele frequencies in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and the susceptibility to tuberculosis in southern Chinese population. **Methods** The polymorphisms of HLA-A and HLA-DRB1 loci in the PBMCs were analyzed in 294 patients with active tuberculosis using polymerase chain reaction-sequence based typing (PCT-SBT). The allele frequencies in the patients were compared with the data from 644 control southern Chinese subjects obtained from the online database Allele Frequencies in Worldwide Population. **Results** The frequencies of HLA-A*0101 and HLA-DRB1*1454 alleles in the patient cohort with pulmonary tuberculosis were significantly higher than those in the control group (2.4% *vs* 0.6%, χ^2=10.788, P=0.001, P_c=0.016; 7.5% *vs* 0%, χ^2=69.850, P<0.0001); the frequencies of HLA-DRB1*1202 and HLA-DRB1*1401 alleles were significantly lower in this patient cohort than in the control group (10.4% *vs* 16.1%, χ^2=9.845, P=0.002, P_c=0.044; 0% *vs* 3.1%, χ^2=18.520, P<0.001). **Conclusion** The frequencies of HLA-A and HLA-DRB1 alleles are correlated with the susceptibility to active tuberculosis in this southern Chinese population. HLA-A*0101, HLA-DRB1*1454 and the other 3 alleles are likely susceptible genes to tuberculosis, while HLA-DRB1*1202, HLA-DRB1*1401 and the other 4 alleles can be protective genes in this population.
Keywords: tuberculosis; HLA gene; gene frequency; susceptible gene

结核病是由结核分枝杆菌(MTB)感染而诱发的慢性传染病,是当前危害全球健康最重要的传染性疾病之一[1]。WHO报告称,仅2015年,全球新发肺结核患者1040万,死亡人数140万[2]。全球近1/3的人口感染结核分枝杆菌[3],但其中仅有1/10感染者发展为活动性肺结核(APTB)患者[4]。1926年,在德国吕贝克,医务人员给婴儿注射活结核分枝杆菌后,有的婴儿感染严重的结核病甚至发生死亡,而有些婴儿则并无明显症状。同卵双胞胎结核病共患病率明显高于异卵双胞胎[5]。这些事实均表明,宿主遗传基因对肺结核的发生具有重要的影响。

近年来,通过对宿主基因与结核病易感性的相关性研究,人们发现了其中一些可能调节结核病发病几率的基因,包括人白细胞抗原(HLA)基因[6],NRAMP1(Natural-resistance-associated macrophage protein1)基

因[7]，维生素D受体(VDR)基因[8]，TNF-a[9]等等。HLA即人主要组织相容性抗原(MHC)，通过结合抗原肽，并将其递呈给T细胞，从而直接参与免疫反应。HLA是人类基因组中多态性程度最高的基因，HLA I类分子将抗原递呈给CD8$^+$ T细胞，HLA II类分子将抗原递呈给CD4$^+$ T细胞[10]。基于HLA分子在抗原递呈和诱导免疫反应中的重要作用，人们长期以来一直都在寻找可能与TB易感性/保护性相关的HLA基因[3, 11-13]。目前，已有多个课题组展开了不同人群HLA基因与PTB发生发展关系的研究，大量已知的MTB抗原表位是欧美白种人群携带MHC分子(如HLA-A*0201)递呈的，而结核最严重的地区是非洲和东南亚等欠发达的国家和地区[14-15]，适用于这些地区人群的T细胞表位严重缺乏，但发现HLA-A是中国人群广泛携带的HLA基因型；印度、墨西哥、中国等国研究者发现HLA-DR2，尤其是其两个亚型HLA-DRB1*15和HLA-DRB1*16，是PTB的易感基因[7, 11, 16-19]。然而若干其他研究则称并未发现上述相关性[20]，造成研究结果差异的原因可能包括：(1)方法学原因，大部分研究都采用低分辨HLA分型技术[21]，或样品量不够大；(2)由于不同地域的结核分枝杆菌株差异，被递呈的抗原肽也不同；(3)不同人群HLA基因频率分布差异大[14]。因此，利用高分辨率测序分型技术研究HLA-A和HLA-DRB1高分辨分型等位基因与肺结核遗传易感性的关联具有更强的实用性，并为后续设计和研发针对我国南方肺结核预防的疫苗、诊断试剂或治疗药物，具有重要意义。

本研究通过采用聚合酶链式反应-直接测序基因分型(PCR-SBT)的高分辨率测序分型技术，对中国南方APTB患者(n=294)进行HLA-A和HLA-DRB1基因高分辨分型，然后与中国南方汉族人群中基因频率分布进行比较，检测HLA-A、HLA-DRB1基因与PTB遗传易感性之间的关系，寻找可能与PTB发病相关的基因。

1 资料和方法

1.1 研究样本

病例组来自广州市胸科医院确诊汉族APTB患者304名(由于10例病例样本发生溶血，剔除后实际检测病例294例)，基本信息见表1；确诊标准包括痰培养、标准临床检查和影像学检查；患者为HIV阴性，且无其他相关疾病。

1.2 HLA分型

HLA-A和HLA-DRB1高分辨分型采用直接测序法(PCR-SBT)。步骤简述如下：从3 mL血样中提取基因组DNA，采用HLA-A和HLA-DRB1位点特异性引物分别扩增上述基因，PCR产物纯化后，用外显子特异性引物和BigDye® Terminator v3.1循环测序试剂盒在ABI3730XL全自动DNA测序仪(美国Applied Biosystems)进行测序，使用SBT软件对测序结果进行分析。

表1 APTB患者的信息统计和临床特征

Tab.1 Baseline demographic and clinical characteristics of the patients with active pulmonary tuberculosis (n=294)

Characteristics	n (%)
Age (*Mean*±*SD*, year)	41.39±20.63
≥50	105 (34.4)
<50	189 (64.3)
Gender	
Male	175 (59.5)
Female	119 (39.1)
Smoking status	
Non-smoker	206 (70.1)
Smoker	70 (23.1)
Unknown	18 (5.8)
Case history	
New APTB	256 (87.1)
Recurrent APTB	38 (12.6)

1.3 统计分析

数据分析采用SPSS 19.0(SPSS Inc，Chicago，IL，USA)统计软件。HLA-A和HLA-DRB1各等位基因频数通过直接计数得到。病例组与对照组等位基因分布比较采用χ^2检验(当理论频数<5时，进行Yates连续性校正)。为了避免I类错误，使用Bonferroni检验对每个等位基因位点的基因频率进行校正(P_c，P_c<0.05作为差异显著性的判断标准)。疾病与HLA等位基因的相对危险度通过计算比值比OR和95%可信区间(95% CI)来表示。

2 结果

2.1 病例组和对照组HLA-A等位基因检测

来自中国南方的APTB患者和中国南方汉族人群(对照组)HLA-A和HLA-DRB1位点基因频率分布详见表2和表3。其中中国南方人群数据来自HLA频率数据库(http://www.allelefrequencies.net)，由多个中国南方汉族人的HLA频率分布报道整合而成。当某一等位基因频率在APTB患者组和对照组均小于1%时，该基因被归入“others”，认为此类基因非结核特异性，不参与结核病易感性或保护性的分析比较。HLA-A和HLA-DRB1等位基因在中国南方人群分布具有很大的异质性，仅有少量基因频率大于10%。

在APTB患者组中HLA-A*0101等位基因频率显

表2 结核病例组与对照组的HLA-A等位基因频率比较

Tab.2 Frequencies of HLA-A alleles in active tuberculosis group and control group

HLA-A	APTB (n=294)		Control (n=644)		χ^2	OR (95% CI)	P	P_c
	Positive (n)	GF (%)	Positive (n)	GF (%)				
1101	191	2.5	367	28.5	3.074	1.207 (0.978-1.491)	0.080	1.280
2402	86	4.6	215	16.7	1.28	0.855 (0.652-1.122)	0.258	4.128
0203	46	7.8	140	10.9	4.195	0.696 (0.491-0.986)	0.041	0.656
3303	49	8.3	138	10.7	2.55	0.758 (0.538-1.066)	0.110	1.760
0207	76	12.9	114	8.9	7.362	1.529 (1.123-2.081)	0.007	0.112
0201	41	70	87	6.7	0.03	1.035 (0.704-1.520)	0.862	13.792
0206	23	3.9	48	3.7	0.038	1.052 (0.633-1.746)	0.846	13.536
3101	5	0.9	31	2.4	5.196	0.348 (0.135-0.899)	0.023	0.368
0301	5	0.9	24	1.9	2.722	0.452 (0.171-1.190)	0.099	1.584
2601	11	1.9	22	1.7	0.062	1.097 (0.528-2.277)	0.804	12.864
1102	16	2.7	19	1.5	3.423	1.868 (0.954-3.659)	0.064	1.024
3001	15	2.6	19	1.5	2.626	1.748 (0.882-3.465)	0.105	1.680
2901	3	0.5	17	1.3	2.49	0.385 (0.112-1.318)	0.115	1.840
2407	4	0.7	16	1.2	1.209	0.545 (0.181-1.636)	0.272	4.352
0101	14	2.4	8	0.6	10.788	3.902 (1.628-9.354)	0.001	0.016
others	3	0.5	23	1.8	4.806	0.282 (0.084-0.943)	0.028	0.448

GF: Gene frequency; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; P_c: P value after Bonferroni correction.

著高于对照组(2.4% *vs* 0.6%,χ^2=10.788,P=0.001,P_c=0.016)。HLA-A*1101在患者组和对照组中分布频率最高,且患者中频率较对照组高(32.5% *vs* 26.7%)。而患者组中HLA-A*0203和HLA-A*3101等位基因频率显著低于对照组(7.5% *vs* 10.9%,χ^2=4.195,P=0.041;0.9% *vs* 2.4%,χ^2=5.196,P=0.023),但在患者和对照组中分布频率不具有显著差异。上述结果提示,HLA-A*0101可能为中国南方人群结核病易感基因。

在APTB患者组中HLA-DRB1*1201、HLA-DRB1*1202和HLA-DRB1*1401等位基因频率显著低于对照组(2.4% *vs* 5.5%,χ^2=8.562,P=0.003,P_c=0.066;10.4% *vs* 16.1%,χ^2=9.845,P=0.002,P_c=0.044;0% *vs* 3.1%,χ^2=18.520,P<0.0001)。患者组中HLA-DRB1*1454等位基因频率显著高于对照组(7.5% *vs* 0%,χ^2=69.850,P<0.0001)。此外,患者组中HLA-DRB1*0803(7.5% *vs* 4.1%,χ^2=8.035,P=0.005,P_c=0.044)基因频率高于对照组。上述结果提示,HLA-DRB1*1201、HLA-DRB1*1202和HLA-DRB1*1401可能为中国南方人群结核病保护基因,而HLA-DRB1*0803和HLA-DRB1*1454则可能为该地区人群结核病易感基因。

3 讨论

结核病是一个全球性的健康问题,由于人口、环境及贫穷等因素的原因,这一问题在发展中国家尤为严峻,全世界95% PTB病例和98% TB死亡病例发生在发展中国家[7]。2012年中国新发PTB病例占全球总数的8.8%[22]。如何有效地控制结核,是急需解决的重要问题。

不同种族人群对结核病的易感性具有很大差异,这可能与HLA多态性相关。Hill AV等人认为,自然选择的压力可影响HLA基因多态性,使一些与结核病相关的HLA等位基因频率发生显著变化[23]。人们采用各种研究方法探索宿主基因与PTB的关系,如病例-对照分析,候选基因方法以及家族基因组连锁分析等,发现了一些与PTB相关性较强的基因[24]。Muneeb等[14]首次对南非结核分枝杆菌菌株进行分析,发现不同菌株对宿主的感染存在偏向性,并很可能与人群的HLA有关。本研究使用PCR-SBT基因分型的方法,对中国南方APTB患者HLA-A和HLA-DRB1位点进行高分辨分型,旨在找出这两个位点上与PTB相关的易感基因或保护基因。不少研究发现,HLA-DR2与PTB的易感性强烈相关[17]。HLA-DR2的亚型HLA-DRB1*1501,在

表3 结核病例组与对照组的HLA-DRB1等位基因频率比较
Tab.3 Frequencies of HLA-DRB1 alleles in active tuberculosis group and control group

HLA-DRB1	APTB (*n*=294)		Control (*n*=453)		χ^2	OR (95% CI)	*P*	P_c
	positive (*n*)	GF (%)	Positive (*n*)	GF (%)				
1202	61	10.4	146	16.1	9.845	0.603(0.438-0.829)	0.002	0.044
0901	97	16.5	133	14.7	0.801	1.1390(0.856-1.515)	0.371	8.162
1501	60	10.2	89	9.9	0.058	1.0430(0.737-1.473)	0.810	17.820
1101	30	5.1	56	6.2	0.765	0.816(0.517-1.288)	0.382	8.404
1201	14	2.4	50	5.5	8.562	0.418(0.229-0.763)	0.003	0.066
0301	36	6.1	49	5.4	0.339	1.141(0.732-1.777)	0.561	12.342
0405	24	4.1	43	4.8	5.577	0.543(0.325-0.908)	0.018	0.396
1502	24	4.1	41	4.5	0.169	0.898(0.537y-1.502)	0.681	14.982
0803	44	7.5	37	4.1	8.035	1.900(1.211-2.980)	0.005	0.110
1602	34	5.8	35	3.9	2.981	1.527(0.941-2.478)	0.084	1.848
0701	22	3.7	34	3.8	0.000	0.997(0.577-1.722)	0.991	21.802
1401	0	0.0	28	3.1	18.520	—	<0.0001	0.000
0403	20	3.4	25	2.8	0.503	1.241(0.683-2.255)	0.478	10.516
1302	7	1.2	22	2.4	2.870	0.484(0.205-1.141)	0.090	1.980
0406	11	1.9	18	2.0	0.025	0.941(0.441-2.006)	0.874	19.228
1001	11	1.9	15	1.6	0.097	1.132(0.516-2.483)	0.756	16.632
1405	13	2.2	13	1.5	1.256	1.553(0.715-3.375)	0.263	5.786
1404	1	0.2	12	1.3	5.509	0.127(0.016-0.979)	0.019	0.418
1312	10	1.7	4	0.5	6.090	3.901(1.22-12.50)	0.014	0.308
0404	8	1.4	3	0.3	5.170	4.152(1.097-15.72)	0.023	0.506
1454	44	7.5	0	0.0	69.850	—	< 0.0001	0.000
others	17	2.9	51	5.6	6.153	0.499(0.285-0.873)	0.013	0.286

GF: Gene frequency; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval; P_c: *P* value after Bonferroni correction.

APTB患者中的出现频率显著高于健康志愿者[19]。然而本研究结果表明，HLA-DRB1*1501基因频率在中国南方APTB患者和中国南方汉族人群之间没有显著差异。此外，HLA-DRB1*1202很可能是西爪哇（印尼）人群中的结核病保护性基因[25]。同样，我们发现，中国南方APTB患者中HLA-DRB1*1202基因频率明显低于对照组（10.4% *vs* 16.1%，χ^2=9.845，*P*=0.002，P_c=0.044），提示HLA-DRB1*1202是中国南方人群的结核病保护基因。南非人群中HLA-DRB1*1302可能是结核易感基因[26]。然而，我们发现，中国南方APTB患者中HLA-DRB1*1302基因频率比对照组明显降低，但在病例组和对照组不具显著性。本研究通过高分辨率HLA分型，发现HLA-DR14中一个亚型HLA-DRB1*1454在APTB患者频率分布显著高于对照组（7.5% *vs* 0%，*P*<0.0001），提示其可能是中国南方人群的结核病易感基因；但HLA-DR14的另一个亚型HLA-DRB1*1401，在APTB患者的分布频率显著低于对照组（0 *vs* 1.7%，*P*<0.0001），提示HLA-DRB1*1401可能是中国南方人群的结核病保护基因。

Ruggiero等[27]对意大利南部新发APTB患者HLA检测，发现HLA-A2可能是保护基因。Souza等[28]对巴西南部人群进行病例-对照分析，也验证了这一结论。

本研究中，HLA-A2的两个亚型，HLA-A*0203的基因频率在APTB患者和对照组中的分布都有比较明显的差异（7.8% *vs* 10.9%，P=0.041，P_c=0.656）。HLA-A1基因超家族可能与结核保护性相关[29]。但本研究发现，HLA-A1基因超家族成员HLA-A*0101，在APTB患者中的分布频率要明显高于其在对照组中的分布（2.4% *vs* 0.6%；χ^2=10.788），提示HLA-A*0101与结核病易感性有关。

上述不同研究者得到差异甚至相互矛盾结论的重要原因之一，在于HLA分型方法的差异。早期研究主要采用血清学分型方法，容易发生交叉反应，特异性差。尤其是对于HLA II基因的检测，血清学分型法与基因分型法相比，错误率高达25%[21, 30]。本研究使用的PCR-SBT法是目前WHO推荐的HLA分型"金标准"，适合高分辨率分型，准确率高，所得结果更为可信[31]。另一个导致研究结果差异的原因可能是不同人群中HLA基因频率分布差异很大，甚至有些种族中不存在一些特定的HLA等位基因[32-33]。因此，如本研究所示，在某一人群中进行基因与疾病相关性分析，将有助于更好地找到寻找与疾病发生相关的基因。

综上所述，我们首次利用PCR-SBT法对中国南方APTB患者进行大规模高分辨分型，获得APTB患者中HLA-A和HLA-DRB1位点等位基因频率分布，然后与来自数据库的中国南方汉族人群相应等位基因频率进行比较，发现HLA-A*0101、HLA-DRB1*1202、HLA-DRB1*1401和HLA-DRB1*1454等等位基因在中国南方APTB患者和中国南方汉族人群之间基因频率存在显著性差异，提示它们与PTB易感性有重要的相关性。利用数据库信息分析在一定程度上能节省检测资源，易于收集更广泛和庞大的数据进行分析，结果更具代表性，可为结核病诊断和基因检测提供更有意义的参考。从目前的研究现状看，不同地域、种族人群对结核分枝杆菌感染的易感性和保护性存在差异，这对于研究人类结核病的易感基因和保护基因来说是一个长期难题，但本研究结果为解决此难题提供了一个可行性思路和解决方法。随着人类基因组计划的完成和后基因组时代的到来，进一步深入的研究将对人类结核病易感性和保护性相关遗传基因和免疫机制有更清晰的了解，为人类结核病特别是耐药结核病的早期预测和个体精准治疗提供理论依据，更重要的是，这有助于预测结核病高危人群，从而为优选干预措施（医学干预、行为干预或环境干预）提供科学依据，为制定精准的预防策略奠定基础。

参考文献：

[1] Dye C. Global epidemiology of tuberculosis[J]. Lancet(London, England), 2006, 367(9514): 938-40.

[2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2016[M]. Geneva: World Health Organization, 2016.

[3] Tang ST, van Meijgaarden KE, Caccamo NA, et al. Genome-Based in silico identification of new mycobacterium tuberculosis antigens activating polyfunctional CD8(+) T cells in human tuberculosis[J]. J Immunol, 2011, 186(2): 1068-80.

[4] Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al. Tuberculosis[J]. Lancet (London, England), 2003, 362(9387): 887-99.

[5] Bellamy R, Hill AV. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans[J]. Curr Opin Immunol, 1998, 10(4): 483-7.

[6] Brahmajothi V, Pitchappan RM, Kakkanaiah VN, et al. Association of pulmonary tuberculosis and HLA in South India[J]. Tubercle, 1991, 72(2): 123-32.

[7] Wu F, Zhang W, Zhang L, et al. NRAMP1, VDR, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 gene polymorphisms in susceptibility to tuberculosis among the Chinese Kazakh population: a case-control study[J]. Biomed Res Int, 2013, 19(9): 484535.

[8] Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in West London: a case-control study[J]. Lancet, 2000, 355(924): 618-21.

[9] Bekker LG, Maartens G, Steyn L, et al. Selective increase in plasma tumor necrosis factor-alpha and concomitant clinical deterioration after initiating therapy in patients with severe tuberculosis[J]. J Infect Dis, 1998, 178(2): 580-4.

[10] Adekambi T, Ibegbu CC, Cagle S, et al. Biomarkers on patient T cells diagnose active tuberculosis and monitor treatment response [J]. J Clin Invest, 2015, 125(5): 1827-38.

[11] Toyo-Oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, et al. Strain-based HLA association analysis identified HLA-DRB1*09:01 associated with modern strain tuberculosis[J]. Hla, 2017, 90(3): 149-56.

[12] Larcombe LA, Shafer LA, Nickerson PW, et al. HLA-A, B, DRB1, DQA1, DQB1 alleles and haplotype frequencies in Dene and Cree cohorts in Manitoba, Canada[J]. Hum Immunol, 2017, 78(5/6): 401-11.

[13] Mahmoudzadeh-Niknam H, Khalili G, Fadavi P. Allelic distribution of human leukocyte antigen in Iranian patients with pulmonary tuberculosis[J]. Hum Immunol, 2003, 64(1): 124-9.

[14] Salie M, van der Merwe L, Moeller M, et al. Associations between human leukocyte antigen class I variants and the mycobacterium tuberculosis subtypes causing disease[J]. J Infec Dis, 2014, 209(2): 216-23.

[15] 吴龙章, 谭守勇, 谭耀驹, 等. 1819株非结核分枝杆菌行药物敏感性试验的结果分析[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(12): 821-4.

[16] Shi GL, Hu XL, Yang L, et al. Association of HLA-DRB alleles and pulmonary tuberculosis in North Chinese patients[J]. Genet Mol Res, 2011, 10(3): 1331-6.

[17] Bothamley GH, Beck JS, Schreuder GM, et al. Association of tuberculosis and M.tuberculosis-specific antibody levels with HLA [J]. J Infect Dis, 1989, 159(3): 549-55.

[18] Liu SD, Zhang SM, Wang H, et al. Identification of HLA-DRB1* 09:01-restricted Mycobacterium tuberculosis CD4$^+$ T-cell epitopes [J]. FEBS Lett, 2016, 590(24): 4541-9.

[19] 王 喜, 任玲君, 李秀玲, 等. 新疆维吾尔族人群HLA-DR, DQ基因多态性与结核病易感性的研究[J]. 中国防痨杂志, 2011, 33(4): 197-203.
[20] Hawkins BR, Higgins D, Chan SL, et al. HLA typing in the Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council study of factors associated with the breakdown to active tuberculosis of inactive pulmonary lesions[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 138(6): 1616-21.
[21] 陈 婧, G TG, 沈 鑫, 等. 简单快速检测结核分枝杆菌北京基因型菌株的新方法[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 31(12): 885.
[22] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015[M]. Geneva: World Health Organization, 2015.
[23] Hill AV. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases[J]. Annu Rev Genet, 2006, 40(8): 469-86.
[24] Yim JJ, Selvaraj P. Genetic susceptibility in tuberculosis [J]. Respirology, 2010, 15(2): 241-56.
[25] Yuliwulandari R, Sachrowardi Q, Nakajima HA, et al. Association of HLA-A, -B, and-DRB1 with pulmonary tuberculosis in western Javanese Indonesia[J]. Hum Immunol, 2010, 71(7): 697-701.
[26] Lombard Z, Dalton DL, Venter PA, et al. Association of HLA-DR, -DQ, and vitamin D receptor alleles and haplotypes with tuberculosis in the Venda of South Africa[J]. Hum Immunol, 2006, 67(8): 643-54.
[27] Ruggiero G, Cosentini E, Zanzi D, et al. Allelic distribution of human leucocyte antigen in historical and recently diagnosed tuberculosis patients in Southern Italy[J]. Immunology, 2004, 111 (3): 318-22.
[28] Souza CF, Noguti EN, Visentainer J, et al. HLA and MICA genes in patients with tuberculosis in Brazil[J]. Tissue Antigens, 2012, 79 (1): 58-63.
[29] Balamurugan A, Sharma SK, Mehra NK. Human leukocyte antigen class I supertypes influence susceptibility and severity of tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2004, 189(5): 805-11.
[30] Newell WR, Trowsdale J, Mhcdb BS. Database of the human MHC (release 2)[J]. Immunogenetics, 1996, 45(1): 6-8.
[31] Azuma F, Kashiwase KO. HLA genotyping for molecular epidemiological analysis of humans[J]. Rinsho Byori, 2013, 61(11): 1026-34.
[32] Abi-Rached L, Jobin MJ, Kulkarni S, et al. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans[J]. Science, 2011, 334(6052): 89-94.
[33] Lombard Z, Brune AE, Hoal EG, et al. HLA class II disease associations in southern Africa[J]. Tissue Antigens, 2006, 67(2): 97-110.